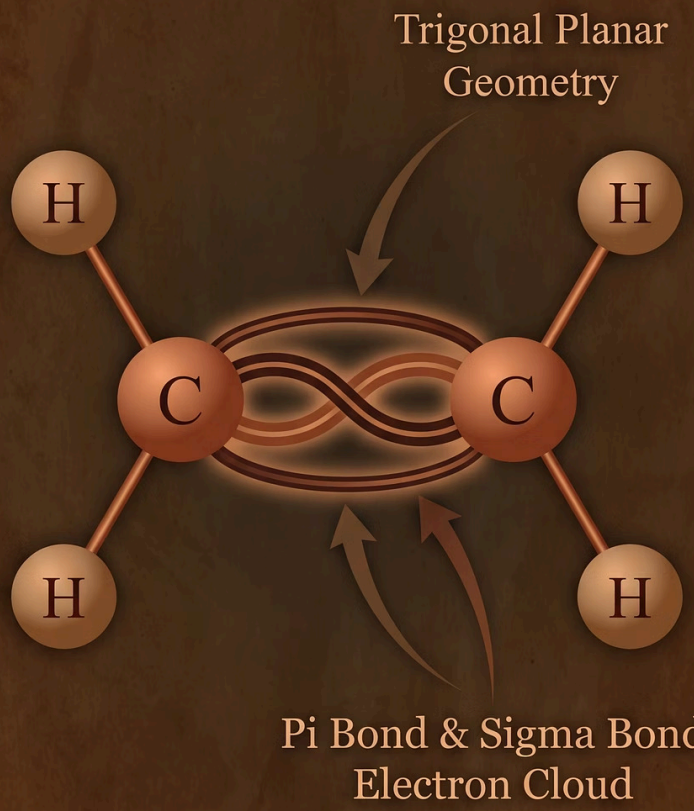
Wittig Tepkimesi

Moleküler Mimaride Termodinamik Zorunluluklar, Stereokimyasal Hassasiyet ve Varlıkbilimsel Analiz

Ders Sunumu · *Teradigma*



Genel Çerçeve

Karbon-karbon çift bağlarının inşası, moleküler çeşitliliğin ve biyolojik fonksiyonelliğin temelini oluşturmaktadır.

Regio-Spesifik Alken Sentezi

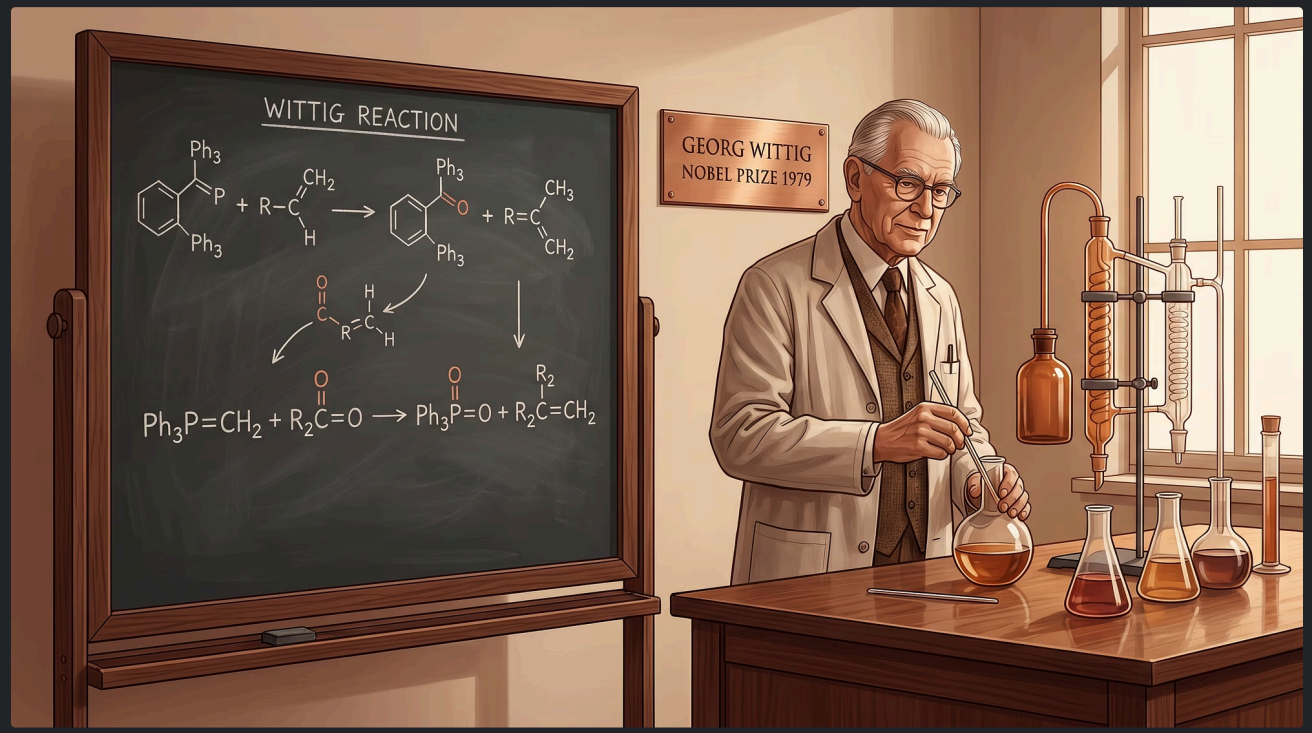
Wittig tepkimesi, aldehit veya ketonların fosfonyum ilidleri ile etkileşime girmesi sonucu regio-spesifik alken sentezine olanak tanır.

Çift Bağın Konumu

Çift bağın konumu, termodinamik kararlılık yerine reaktiflerin yapısıyla kesin biçimde belirlenir.

Termodinamik İtici Güç

Sürecin itici gücü, fosfor ile oksijen arasında kurulan bağın olağanüstü enerjisidir.



1979 NOBEL KİMYA ÖDÜLÜ

Nobel ve Tarihsel Zemin

1979 yılında Georg Wittig'e Nobel Kimya Ödülü'nü kazandıran bu tepkime, kimyasal dönüşümlerin rastlantısal değil, belirli enerji vadilerine doğru sevk edilen süreçler olduğunu gösteren en çarpıcı örneklerden birini teşkil etmektedir.

Wittig tepkimesi, modern organik sentezin temel taşlarından biri olarak bugün hâlâ aktif biçimde kullanılmaktadır.

Fosfonyum İlidinin Elektronik Yapısı

İlid (ylide), bitişik atomlar üzerinde zıt formal yüklerin bulunduğu dipolar bir türdür: pozitif yüklü fosfor ve negatif yüklü karbon.

İki Temel Rezonans Formu

Kuantum mekaniksel hesaplamalar, ilid formunun reaktiviteyi açıklamada daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

İlid Formu (Dipolar)

$R_3P^+-C^-R'_2$

Yük ayrımının belirgin olduğu form

İlen Formu (Çift Bağlı)

$R_3P=CR'_2$

Fosfor ile karbon arasında çift bağ karakteri

Fosfonyum Tuzunun Hazırlanması

Trifenilfosfin (Ph_3P) gibi üçüncül fosfinler, alkil halojenürlerle SN2 tepkimesine girerek kuaterner fosfonyum tuzlarını oluşturur.

01

Nükleofilik Saldırı

Fosfor atomu üzerindeki eşleşmemiş elektron çifti, alkil halojenürün elektrofilik karbonuna yönelir.

02

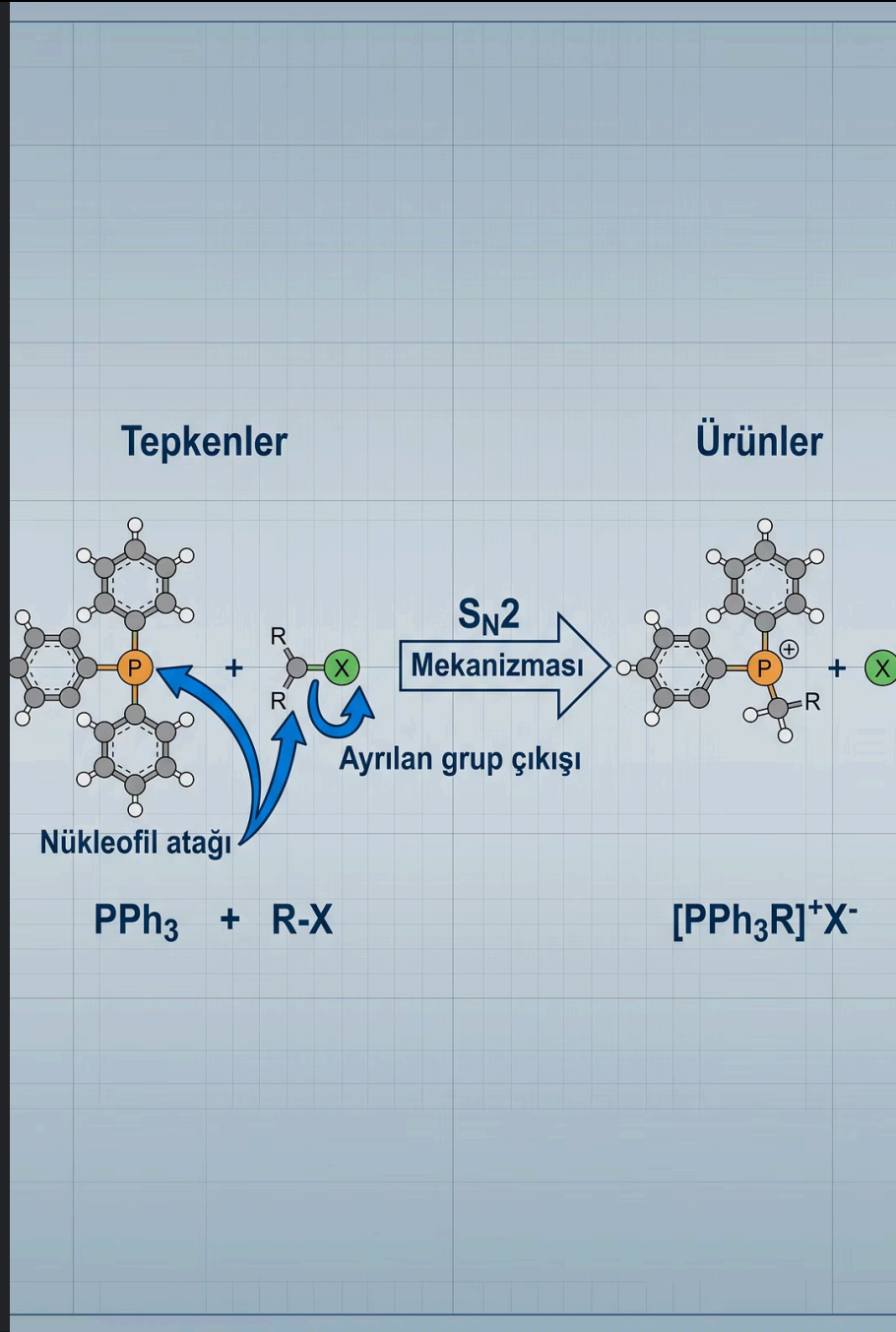
Sterik Yönelim

Sterik engelin en az olduğu yörünge üzerinden gerçekleşir.

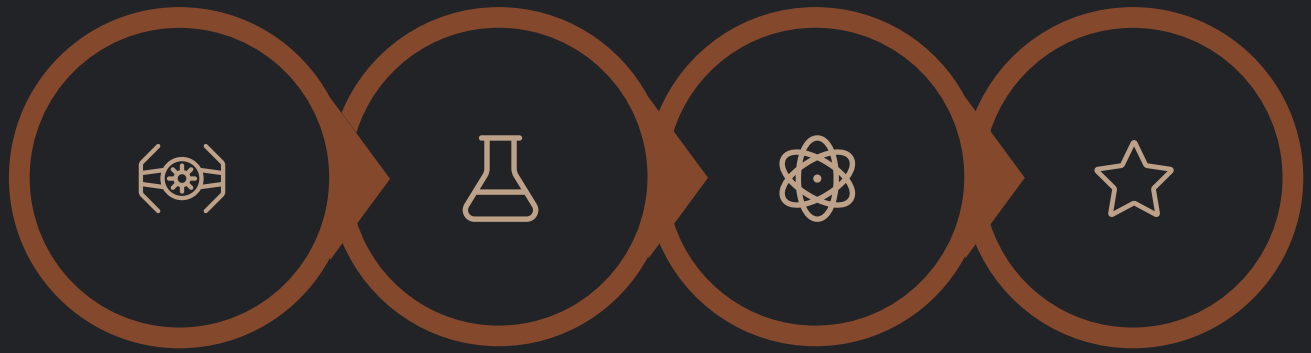
03

Katyonik Yapı

Tetrahedral geometride kararlı bir katyonik yapı tertip edilir.



İlid Oluşumu: Deprotonasyon



Deprotonasyon mekanizması: fosfonyum tuzundan kararlı ilid yapısına geçiş.

Mekanizmanın Detayları

Fosfonyum tuzunun alfa-karbonuna bağlı hidrojenler, fosforun pozitif yükünün indüktif etkisiyle asidik karakter kazanır.

- n-BuLi, NaH veya NaOR gibi güçlü bazlarla deprotonasyon gerçekleştirilir
- Karbon üzerindeki negatif yük, fosforun sigma-karşıt bağ orbitallerine (σ*) hiperkonjugasyon yoluyla delokalize edilir
- Bu delokalizasyon, yapının stabilize edilmesini sağlar

[2+2] Siklo-Katılma Mekanizması

Güncel veriler, tepkimenin **[2+2] siklo-katılma** mekanizması üzerinden yürüdüğünü göstermektedir.

Karbonil Elektrofilik Etkileşimi

Karbonil, elektrofilik saldırıya açık konuma gelir.

Eş Zamanlı Bağ Oluşumu

C–C ve P–O bağları concerted asynchronous oluşur.

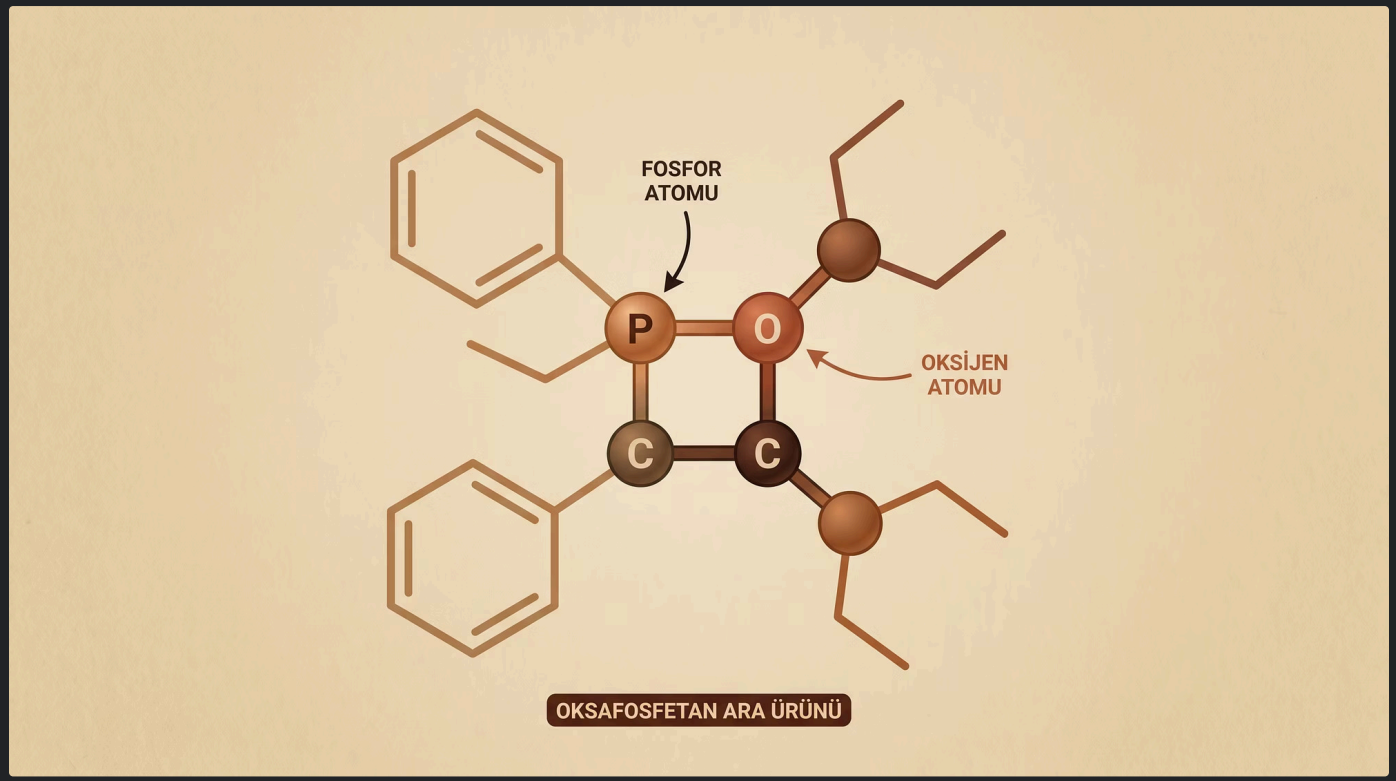
İlid Nükleofilik Yaklaşımı

İlid, karbon merkezine yönelir ve etkileşir.

HOMO–LUMO Uyumuyla Ürün

Orbital uyumu oksafosfetan oluşumunu yönlendirir.

Bu hassas zamanlama, HOMO ve LUMO'nun uzaydaki yönelimlerinin mükemmel bir uyum içinde olmasını gerektirmektedir. Süreç "concerted" ancak "asynchronous"tur: bağ oluşumları aynı anda başlasa da C–C bağı, P–O bağından bir miktar ileride oluşur.



ARA ÜRÜN

Oksafosfetan: Oluşum

Koordineli moleküler hareket, dört üyeli gergin bir halka olan **oksafosfetan** (oxaphosphetane) ara ürününü meydana getirir.

Salt-Free Koşullar

Lityum tuzlarının bulunmadığı koşullarda betain yapısı kararlı bir ara ürün olarak bulunmaz.

Doğrudan Dönüşüm

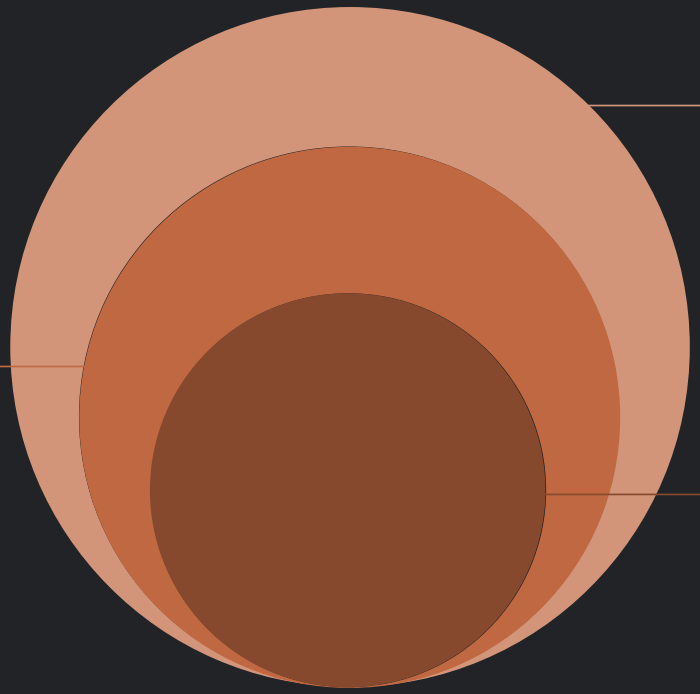
Geçiş hali doğrudan oksafosfetana dönüşecek şekilde tertip edilmiştir.

Doğrulama

Modern spektroskopik yöntemler ve hesaplamalı kimya ile doğrulanmıştır.

Oksafosfetan: Parçalanması

Oksafosfetan halkası sterik gerginlik ve atomların elektronik yapısı nedeniyle kararsızdır; siklo-eliminasyon (retro-[2+2]) ile parçalanır.



Ürünler

Alken + trifenilfosfin oksit oluşumu

Senkron Bond Kırılmaları

C–O ve P–C sigma bağları eş zamanlı kırılır

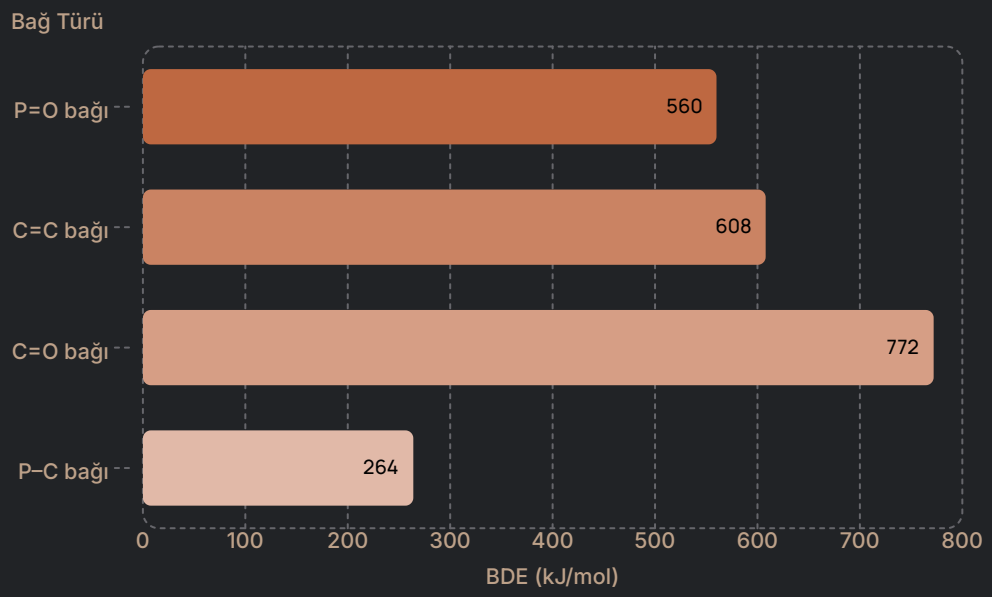
Çekirdek: Oksafosfetan

Sterik gergin, kararsız halkalı yapı

Bu süreçte eş zamanlı olarak gerçekleştirilen dönüşümler: C–O sigma bağı kırılır; C–C arasında bir pi bağı (alken) inşa edilir. P–C sigma bağı kırılır; P–O arasında bir çift bağ (fosfin oksit) inşa edilir.

Termodinamik İtici Güç: P=O Bağı

Wittig tepkimesinin geri döndürülemez doğası ve yüksek verimliliği, yan ürün olarak açığa çıkan trifenilfosfin oksit ($Ph_3P=O$) molekülündeki P=O bağının olağanüstü kararlılığından kaynaklanır.



Bağ Ayrışma Enerjileri (BDE) Karşılaştırması

P=O bağı: 544–575 kJ/mol

Tepkimenin nihai itici gücü

C=C bağı: 602–614 kJ/mol

Hedeflenen alken ürünü

C=O bağı: 745–799 kJ/mol

Kırılan karbonil bağı (reaktif)

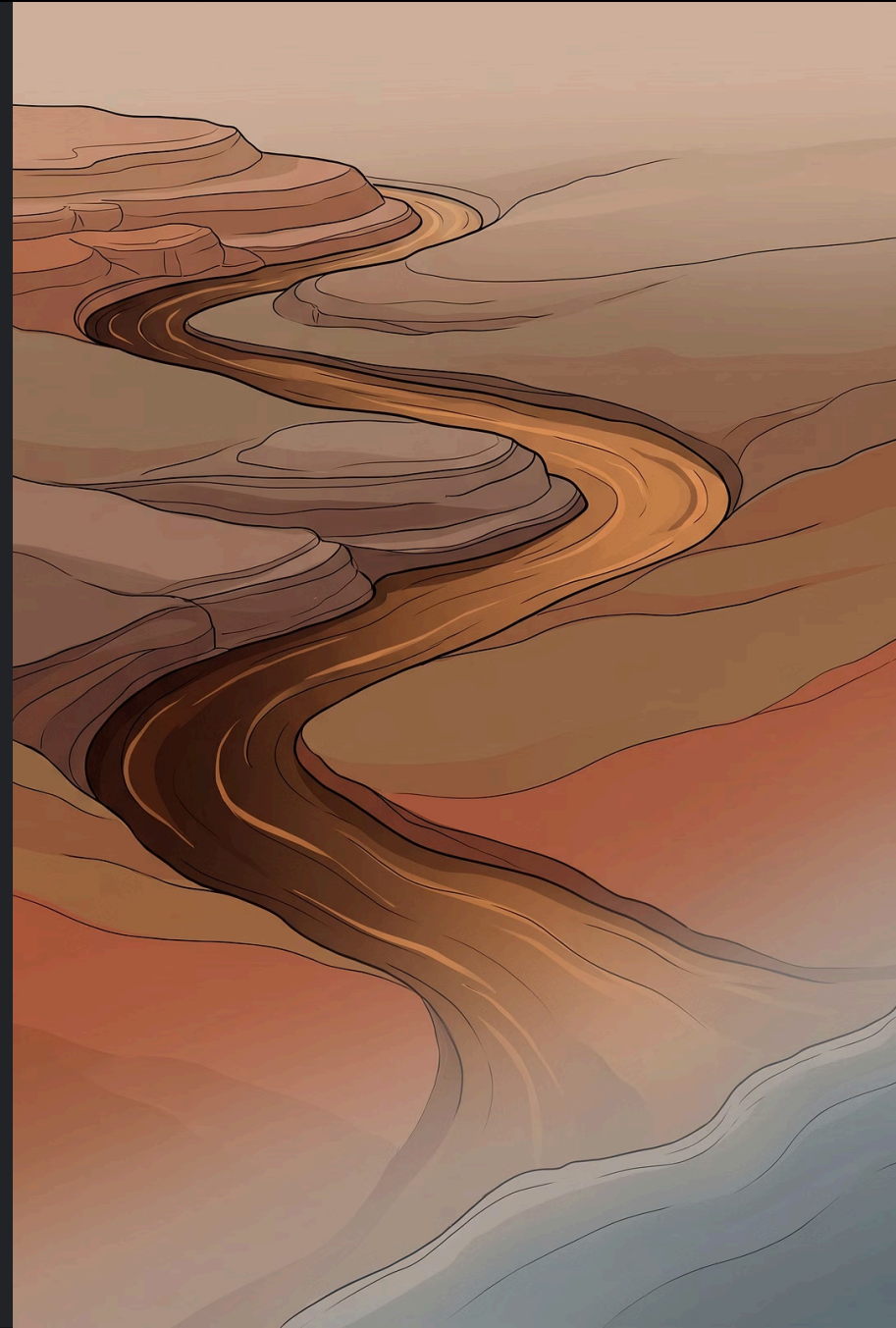
P–C bağı: 264 kJ/mol

Kırılan ilid bağı

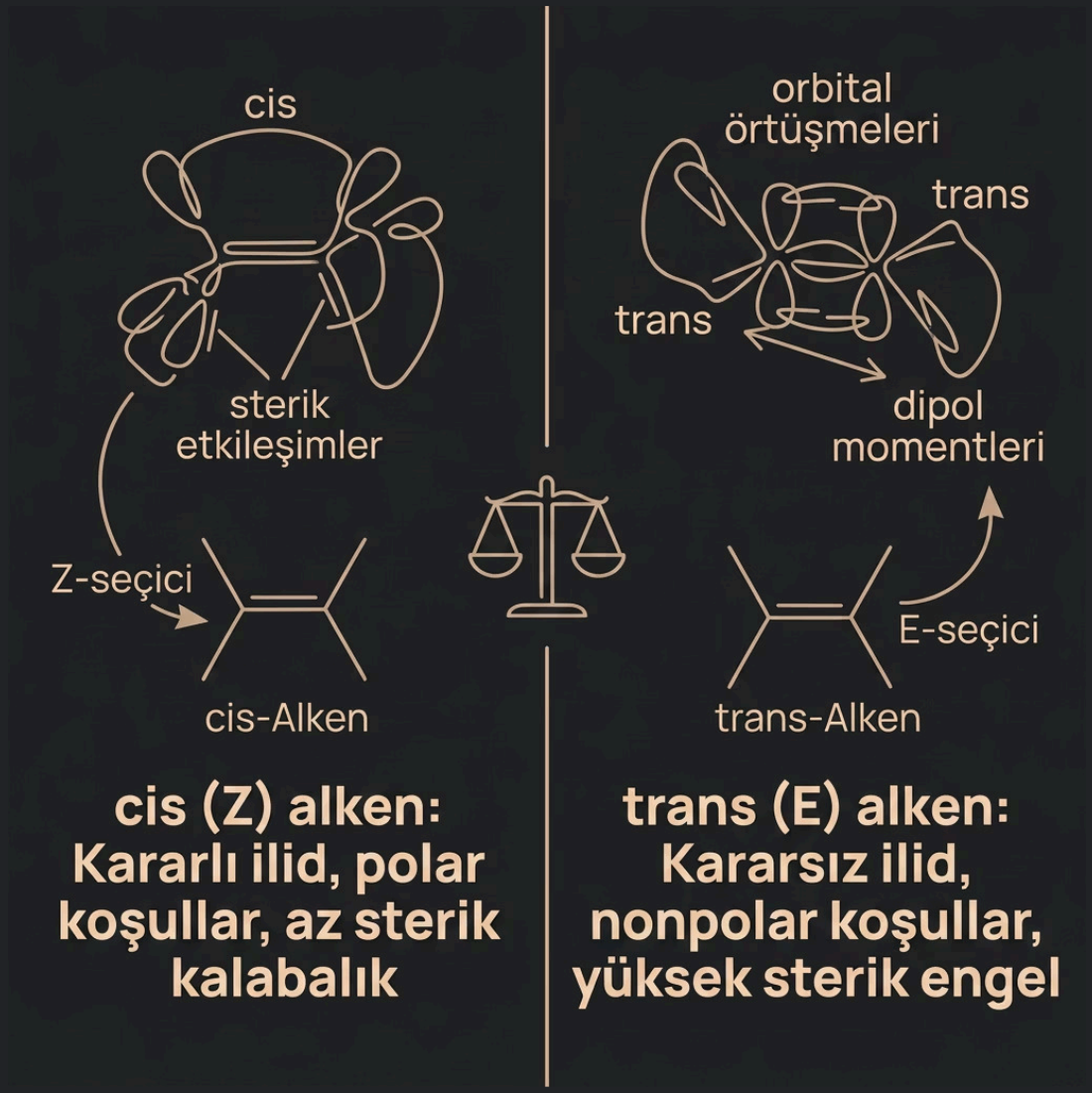
Termodinamik Yönelim: Felsefi Not

P=O bağının oluşumu, entalpi değişimini (ΔH) dramatik biçimde düşürerek tepkimeyi ürünler yönüne kilitler. Bu durum, sürecin tek yönlü bir akışa (driving force) sahip olmasını sağlar.

> Burada durup sormak gerekir: Termodinamik yasaları bu tepkimenin *nasıl* aktığını tarif eder — ancak tepkimeyi *yapan* fail değildir. "Bu tepkimeyi termodinamik yasalar yapar" demek, "Bu tabloyu perspektif kuralları çizmiştir" demekle eşdeğer bir mantık hatasıdır. Yasalar, yaptırım gücü olan bir irade değil; olayların akışındaki değişmez düzenin adıdır. Wittig tepkimesindeki her elektron hareketi, maddeye konulan yasalar aracılığıyla bir Kudret tarafından sevk edilmektedir.



Stereokimyasal Kontrol: Genel İlke

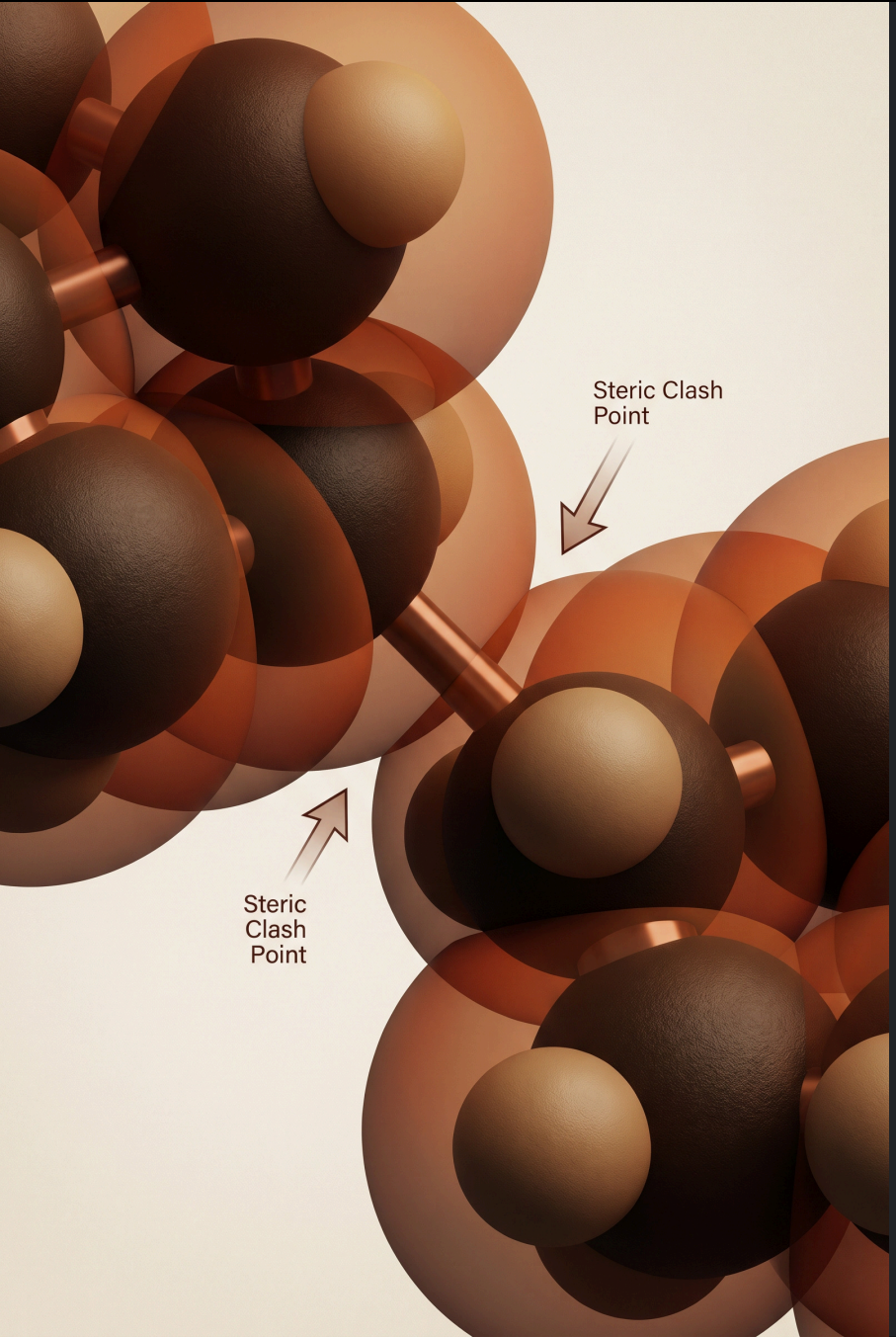


Geometri Kontrolünün Temelleri

Wittig tepkimesinde oluşan alkenin geometrisi — cis (Z) veya trans (E) — kullanılan ilidin türüne ve reaksiyon koşullarına bağlı olarak hassas biçimde tayin edilir.

Bu seçicilik, geçiş halindeki sterik etkileşimler, dipol momentleri ve orbital örtüşmeleri ile belirlenmektedir.

Stereokimyasal kontrol, Wittig tepkimesini diğer alken sentez yöntemlerinden ayıran en kritik özelliklerden biridir.



Z-Seçiciliği: Stabilize Olmamış İlidler

Alkil grupları taşıyan (elektron verici), "stabilize olmamış" ilidler yüksek reaktiviteye sahiptir.

Vedejs Modeli

Reaktifler birbirine "puckered" (büzülmüş) bir geometride yaklaşır.

Sterik Etkileşimler

İlid üzerindeki büyük gruplar ile aldehit grupları arasındaki 1,2 ve 1,3 sterik etkileşimler belirleyicidir.

Kinetik Kontrol

Kinetik kontrol altında **(Z)-alken** (cis) oluşumu tercih edilecek şekilde tertip edilmiştir.

E-Seçiciliği: Stabilize İlidler

Stabilize İlidlerin Özellikleri

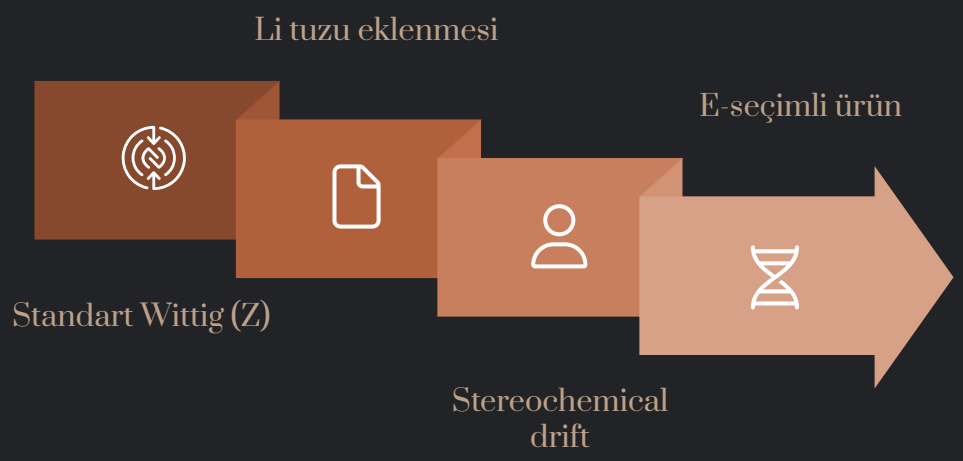
Ester, keton veya siyanür gibi elektron çekici gruplar taşıyan "stabilize" ilidlerde negatif yük rezonansla dağıtılır; reaktivite azalır.

- Tepkime termodinamik kontrole daha yakındır; geçiş hali daha "geç" oluşur
- Reaktifler, dipol momentlerini antiparalel konuma getirerek elektrostatik itmeleri en aza indirir
- Sterik olarak daha rahat olan **(E)-alken** (trans) oluşumu sonucuna sevk edilir

Schlosser Modifikasyonu

Lityum tuzları kullanılarak ara ürünlerin dengesi değiştirilebilir; "stereochemical drift" olarak adlandırılan bu yaklaşımla Z-seçiciliği E-seçiciliğine dönüştürülebilir.

Bu değiştirilebilirlik, stereokimyasal sonucun tepkime koşullarıyla hassas biçimde yönetilebildiğini göstermektedir.



Katalitik Wittig: Fosfin Oksit Sorunu

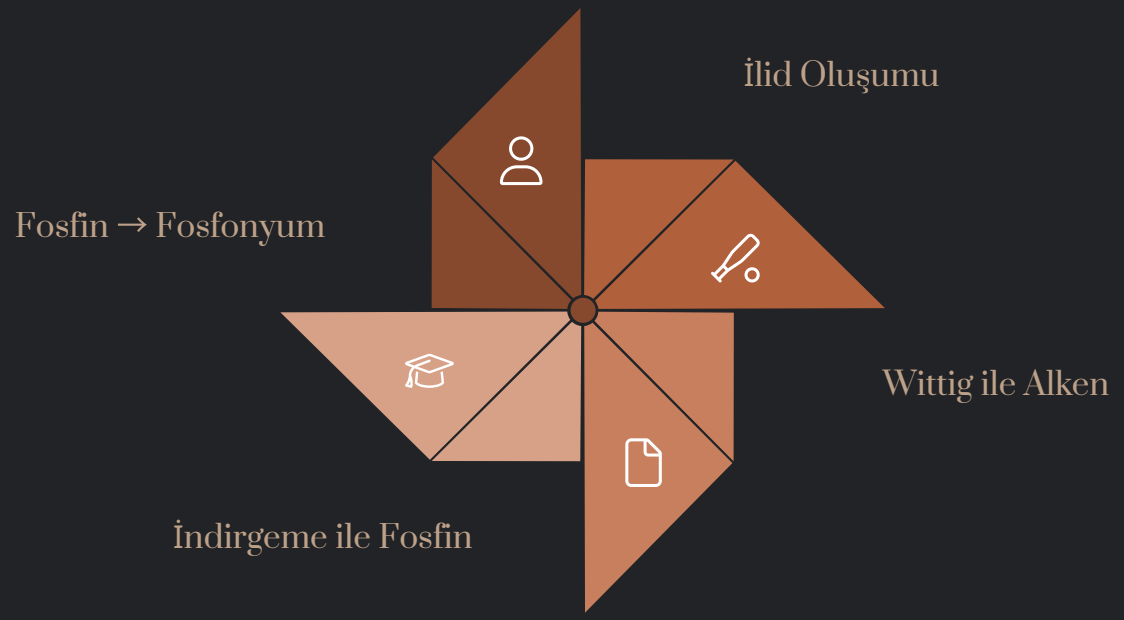
Geleneksel Yöntemin Dezavantajı

Geleneksel Wittig tepkimesinin en önemli dezavantajı, stokiyometrik miktarda oluşan trifenilfosfin oksit ($Ph_3P=O$) atığıdır; bu molekülün ayrıştırılması zor ve maliyetlidir.

> ⚠ $Ph_3P=O$ atığı, endüstriyel ölçekte ciddi bir çevre ve maliyet sorunu oluşturmaktadır.

O'Brien ve çalışma grubu tarafından öncülüğü yapılan **Katalitik Wittig** stratejisi, fosfor bileşiğinin bir katalizör olarak sürekli geri dönüştürüldüğü bir döngü üzerine kuruludur.

Katalitik Wittig: Silan Döngüsü



Silan İndirgemesi

Fosfin oksit ($R_3P=O$), silan (R'_3SiH) ile tepkimeye girerek fosfine (R_3P) dönüştürülür; silan okside olur.

Döngünün Devamı

Yenilenen fosfin tekrar alkil halojenürle tepkimeye girer ve ilid oluşumu döngüsü devam eder.

Verim ve Seçicilik

Siklik fosfin oksitler (%1–10 kataliz) ile oda sıcaklığında yüksek verim ve stereoseçicilik elde edilmiştir.

Asidik Katkılar

4-Nitrobenzoik asit gibi asidik katkılar, fosfin oksidin indirgenme hızını artırır.

2025 · SCHNÜRCH VE EKİBİ

Mekanokimyasal Wittig

Schnürch ve ekibi (2025), çözücü kullanmadan bilyalı öğütücüler (ball milling) aracılığıyla gerçekleştirilen Wittig tepkimelerini rapor etmiştir.

- Katı haldeki fosfonyum tuzu, baz ve aldehit mekanik kuvvet etkisiyle karıştırılır; sürtünme ve çarpışma enerjisi aktivasyon enerjisini sağlar
- Koruyucu grup içermeyen (unprotected) şekerlerin dahi yüksek verimle olefinlere dönüştürülebildiği gösterilmiştir
- Çözücüsüz ortam, yan reaksiyonları ve E-faktörünü dramatik biçimde azaltmaktadır

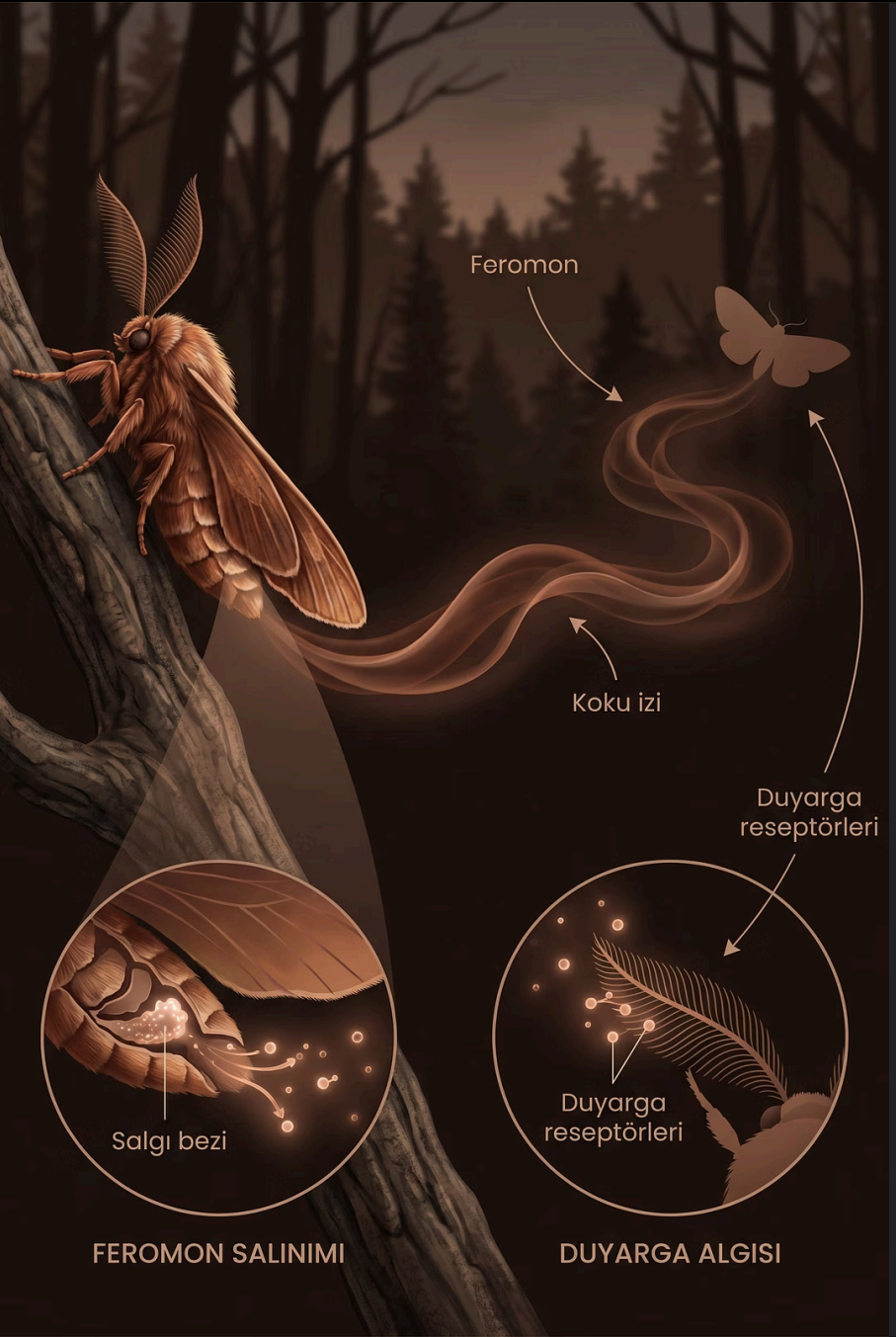
Yeşil kimya prensiplerine uygun bu yaklaşım, sürdürülebilir sentez için önemli bir adım teşkil etmektedir.

Su Ortamında Wittig

Hidrofobik Etkiden Yararlanma

Organik reaktiflerin suda çözünmemesi bir engel gibi görünse de, hidrofobik etkiden yararlanılarak su fazında gerçekleştirilen tepkimelerde beklenmedik sonuçlar elde edilmiştir.

- Reaktanlar su yüzeyinde veya emülsiyon fazında bir araya getirilir; bu durum reaksiyon hızını artırır ve E-seçiciliğini iyileştirir
- Bergdahl ve ekibinin çalışmaları (2020–2024): stabilize ilidler su içinde aldehitlerle hızlı ve temiz biçimde tepkimeye girmekte, ürün basit filtrasyon ile saflaştırılabilmektedir



Doğal Ürün Sentezi: Feromon Örneği

Wittig tepkimesi, biyolojik aktivite gösteren karmaşık moleküllerin inşasında konuma özgü (regio-spesifik) çift bağ oluşumu sayesinde vazgeçilmez bir araçtır.

Lymantria monacha güvesinin seks feromonu olan (Z)-2-metil-7-oktadesen bu bağlamda çarpıcı bir örnek sunar:

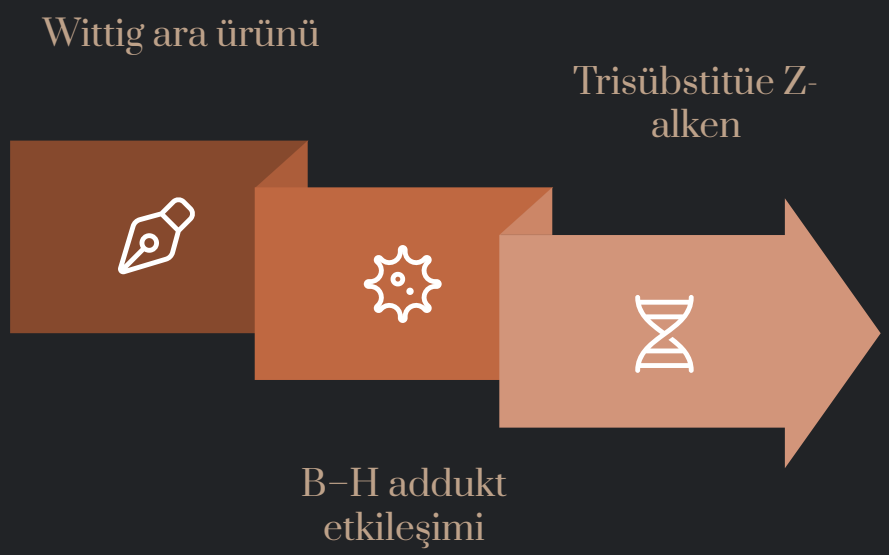
Stereokimyasal Hassasiyet

Yanlış izomerin (E yerine Z) sentezlenmesi, feromonun biyolojik aktivitesini tamamen yok eder.

2025 Yılı Çalışması

Z-seçici Wittig varyasyonları ve yeşil kimya prensiplerine uygun formülasyonlar kullanılarak bu feromon yüksek saflıkta sentezlenmiştir.

Wittig/B–H İnsersiyonu: Trisübstitüe Z-Alkenler



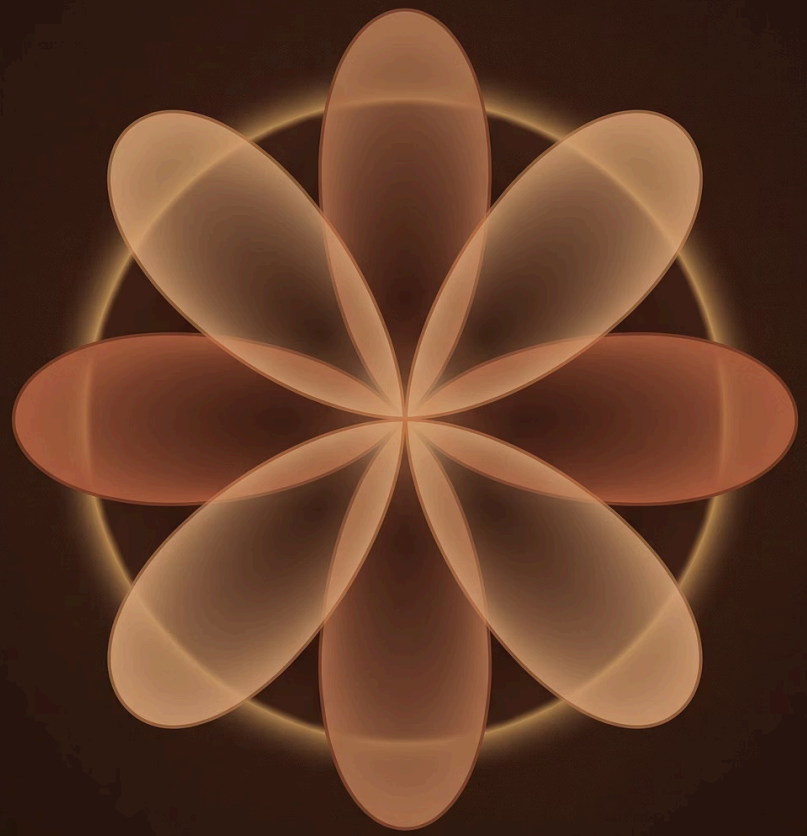
Xu ve ekibi (2023) tarafından geliştirilen yeni yöntemin mekanizması.

2023 · XU VE EKİBİ

Zorlu Bir Sentetik Problem

Termodinamik olarak daha az kararlı olan trisübstitüe Z-alkenlerin sentezi, sentetik kimyada zorlu bir problemdir.

- Wittig reaksiyonundan elde edilen ara ürünler, boran adduktları ile etkileşime sokulur
- Daha önce erişilmesi güç olan sterik açıdan kalabalık Z-alkenler bu yolla sentezlenmiştir
- Yöntem, farmasötik keşif süreçlerinde yeni moleküler iskeletlerin oluşturulmasına imkân tanımaktadır



Quantum Orbital Overlap: Molecular Harmony

Yörüngesel Uyum: Hassas Ayar

Oksafosfetan halkasının oluşumu için gereken yörüngesel örtüşme (orbital overlap), son derece dar tolerans aralıklarına sahiptir.

HOMO-LUMO Uyumu

Karbon, fosfor ve oksijen atomlarının elektron bulutları (HOMO ve LUMO), belirli bir enerji seviyesinde ve belirli bir açıda etkileşime girecek şekilde tertip edilmiştir.

Fiziksel Yasaların Uyumu

Pauli dışlama ilkesinden elektrostatik çekim kuvvetlerine kadar sayısız fiziksel yasa aynı anda ve uyum içinde işlemektedir.

Tamamlayıcı Karakterler

İlid karbonunun nükleofilik karakteri ile aldehit karbonunun elektrofilik karakteri, birbirini tamamlayacak şekilde var edilmiştir.

Milyarlarca farklı çarpışma açısı ve kinetik enerji kombinasyonu ihtimali arasından yalnızca doğru oryantasyonun oksafosfetanı inşa etmesi, maddenin kendi kendine "seçebileceği" bir durum değildir.

Antropomorfizmin Eleştirisi

Kimya literatüründe sıkça karşılaşılan "nükleofil saldırır", "atom oktetini tamamlamak ister", "fosfor oksijeni sever (oxophilic)" gibi ifadeler, bilimsel birer açıklama değil; faili gizleyen ve maddeye irade atfeden metaforlardır.

> Bilimsel gerçeklik şudur: Fosfor ve oksijen atomları, kendilerine verilmiş fıtri özellikler gereği belirli koşullar altında bir araya gelmeye sevk edilmektedir. Burada bir "saldırı" veya "istek" değil, yasalara "boyun eğme" ve "sevk edilme" söz konusudur. Atomlar, üzerlerine konulan kanunların dışına çıkamazlar.

Metafor

"Nükleofil saldırır" — Maddeye irade atfeden, faili gizleyen bir ifade

Gerçeklik

Atomlar fıtri özellikleri gereği yasalara boyun eğerek sevk edilir

Hammadde ile Sanat Eseri Arasındaki Uçurum

Wittig tepkimesinin girdileri (C, H, P, O atomları), periyodik tablodaki basit elementlerdir; tek başlarına biyolojik aktiviteye ya da belirli bir amaca sahip değillerdir.

Aynı Atomlar, Bambaşka Özellikler

Aynı atomlar Wittig tepkimesi ile belirli bir dizilişte ve hassas bir geometriyle birleştirilerek tertip edildiğinde, bambaşka özellikler kazanır:

> Hammaddede (C, H, P) bulunmayan "iletişim" veya "biyolojik işlev" özelliği, bu atomların belirli bir ilim ve kudretle tertip edilmesi sonucunda sanatlı bir eser olarak ortaya çıkmaktadır. Atomlar, bilmedikleri bir amaca hizmet ettirilmektedir.

Feromon

Bir böceğin kilometrelerce öteden eşini bulmasını sağlayan sinyal molekülü

Farmasötik Etken Madde

Bir kanser hücresinin bölünmesini durduran bileşik (Epothilone türevleri)

Genel Değerlendirme

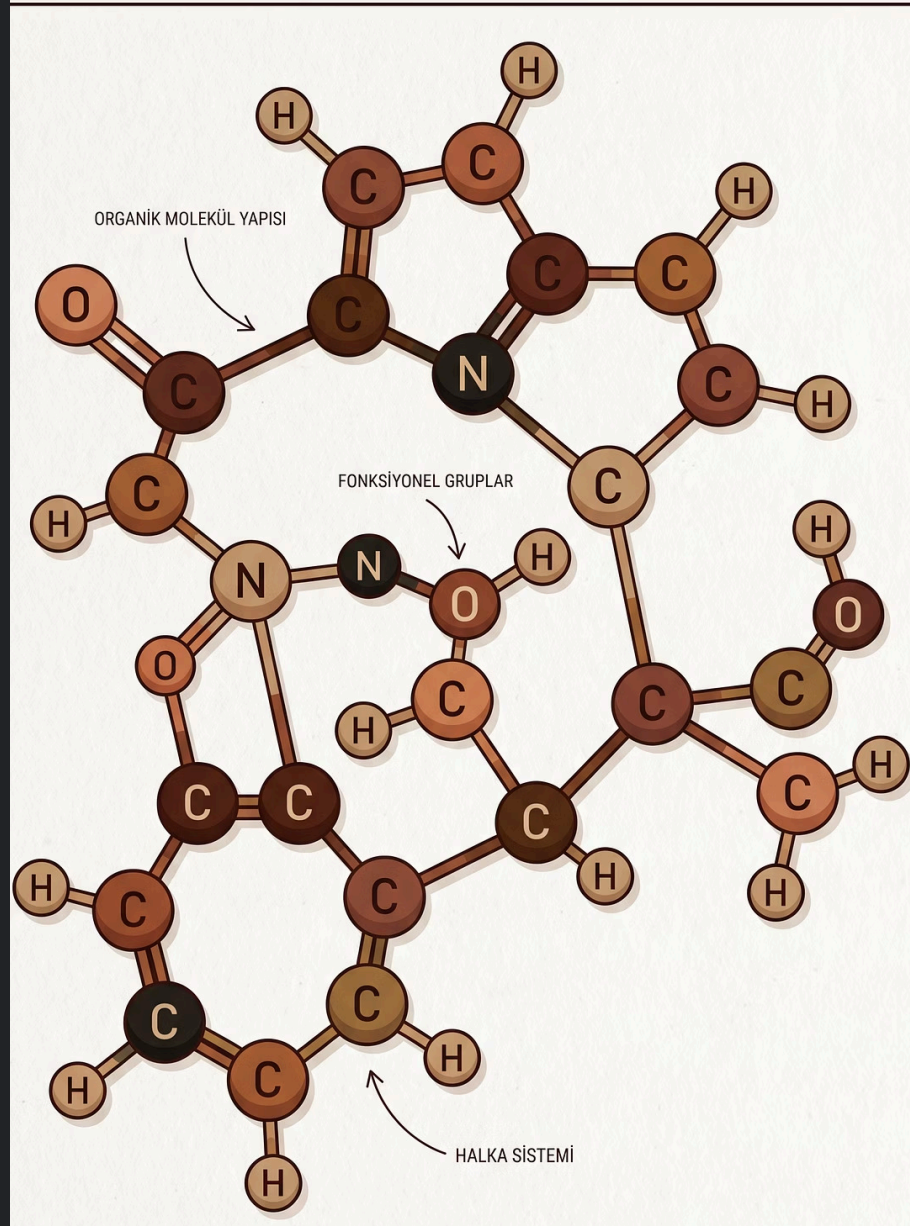
Wittig tepkimesi; fosfonyum ilidlerinin rezonans kararlılığından geçiş hallerindeki sterik etkileşimlere, P=O bağının termodinamik çekiminden stereokimyasal seçiciliğe kadar çok katmanlı, birbirine bağımlı dengeler üzerine kurulu hassas bir sistemdir.

Enerji Yasaları ve Orbital Simetrileri

Tepkimenin her aşaması, enerji yasaları, orbital simetrileri ve elektrostatik kuvvetlerle kuşatılmıştır.

İtaatkâr Sevk Edilme

Atomlar bu sisteme itaatkâr biçimde sevk edilmekte; yasalar ise bu sevk edilişin matematiksel ifadesinden ibarettir.

Gayeye Yönelik Tertip

Oksafosfetan halkasının açılıp hayati öneme sahip bir feromon veya ilaca dönüşmesinde, atomların özelliklerini aşan bir gayeye yönelik tertip aşikârdır.